

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. H. Herxheimer

DIE BRONCHIALERWEITERNDE WIRKUNG DES PHENYLEPHRINS
UND SEINER KOMBINATION MIT ISOPRENALIN IM VERGLEICH
ZU ANDEREN BRONCHODILATATOREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Irmgard Langer

aus Leipzig

1967

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. H. Herxheimer

Die bronchialerweiternde Wirkung des Phenylephrins
und seiner Kombination mit Isoprenalin im Vergleich
zu anderen Bronchodilatatoren

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Irmgard Langer

aus Leipzig

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt
Referent: Professor Dr. med. Herbert Herzheimer
Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Peter Körtge



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. 1. 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung.

Seit der Einführung des Bronchodilatators Isoprenalin (Isoproterenol, Aludrin) in die Therapie durch KONZETT (1940) sind zahlreiche Arbeiten über die Wirksamkeit dieses Medikaments veröffentlicht worden (DAUTREBANDE u. STALPORT, 1942, zit. nach DAUTREBANDE, 1962; ROBINSON, WOOLEY u. ALTOUNYAN, 1958; ZOHANAN u. WILLIAMS, 1958; LEGGAT, VERITY u. NEWELL, 1961; FREEDMAN, 1963; FEINMANN u. NEWELL, 1963; CAPEL u. FLETSCHER, 1964; EL-SHABOURY, 1964; SIMONSSON, 1964; HOFFBRAND, HOFFBRAND, HILL u. HEAF, 1966). Isoprenalin gilt als der stärkste und raschest wirksame der bisher bekannten Bronchodilatatoren. Seine Wirkung ist aber relativ flüchtig und es verursacht häufig Tachykardie und Palpitation.

Man hat versucht, durch Kombination des Isoprenalins mit einer anderen Substanz eine längere Wirkungsdauer zu erzielen. Dazu verwandten z.B. CHAMBERLAIN, MUIR u. KENNEDY (1962) Atropin; in einer solchen Kombination wirken beide Substanzen unabhängig voneinander. Eine Möglichkeit, die Wirkung des Isoprenalins selbst zu verlängern, sah man in der Beigabe eines vorwiegend pressorisch wirkenden Sympathomimetikums, das durch lokale Gefäßkonstriktion den raschen Abtransport und Abbau des Isoprenalins verhindern sollte. DAUTREBANDE verwendete dazu Phenylephrin (1943, veröffentlicht 1948). Phenylephrin (Neosynephrin, Adrianol), das sich vom Adrenalin nur durch das Fehlen einer Hydroxylgruppe in der 4-er Stellung

des Benzolrings unterscheidet, ist seit 1910 (BARGER u. DALE, zit. nach INNES u. NICKERSON, 1965) bekannt. Es wurde aber erst sehr viel später klinisch verwendet. Es ist ein starker Vasokonstriktor, durch den der systolische und diastolische Blutdruck erhöht wird; dabei entsteht eine mitunter stark ausgeprägte reflektorische Bradykardie (ECKSTEIN u. ABOUD, 1962; INNES u. NICKERSON, 1965). Ein anderer Versuch zur Wirkungsverlängerung ist eine entsprechende Veränderung des Isoprenalinmoleküls, die zunächst im Orciprenalin (Alupent) ihren Ausdruck gefunden hat, dessen Wirkungsdauer in der Tat länger ist (ZIDEK, 1961; KENNEDY u. JACKSON, 1963; EDWARDS, 1964; HOFFBRAND, HOFFBRAND, HILL u. HEAF, 1966). In der Weiterentwicklung des Orciprenalins, das chemisch ein Isomer des Isoprenalins ist - die zweite Hydroxylgruppe am Benzolring steht in meta-Stellung -, entstand durch Einführung einer Hydroxyphenylgruppe in eine Methylgruppe des Isopropylrestes die neue Substanz Th 1165 (ENGELHARD, 1964).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluß des Phenylephrins auf die Lungenfunktion, mit dem Effekt seiner Kombination mit Isoprenalin und der Wirkung der neuen Substanz Th 1165.

Methodik.

An der Untersuchung nahmen 11 Männer und 9 Frauen zwischen 20 und 68 Jahren teil, von denen 5 an allergischem Asthma, 14 an sogenanntem endogenem oder infektiivem Asthma und einer überwiegend an Emphysem litten; bei 2 Patienten bestand ein deutliches Cor pulmonale. Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 3 Monaten und 37 Jahren; zur Zeit der Untersuchung hatten alle eine deutlich verminderte Lungenfunktion.

Die poliklinische oder - in 5 Fällen - stationäre Behandlung war eine symptomatische und bestand aus Kalium jodatum, Promethazin am Abend und im Bedarfsfall Isoprenalininhalationen; 13 Patienten erhielten eine Corticosteroid-Erhaltungsdosis von Prednison oder Triamcinolon. Im Untersuchungszeitraum wurde die Behandlung nicht unterbrochen. Die Patienten hatten mindestens eine Stunde vor Untersuchungsbeginn das letzte Mal Isoprenalin inhaliert.

Zur Beurteilung der Lungenfunktion dienten die Vitalkapazität, gemessen an einem Benedict-Roth-Spirometer mit Zusatzapparatur zur Verneblung in das geschlossene System (HERXHEIMER, 1949) und der mit dem Wright'schen Peak-Flow-Meter (WRIGHT, McKERROW, 1959; LEONARDS, 1965) bestimmte Maximale Expirationsstrom. Der Ausgangswert wurde am Anfang jeder Untersuchung durch mehrmalige Messung der Vitalkapazität und des Maximalen Expirationsstroms ermittelt. Dabei galten der Mittelwert aus 3 weniger als 150 ml voneinander entfernten VK-Größen und der höchste Wert aus einer Reihe von Bestimmungen des Peak Flow, die nicht mehr als 10% voneinander abwichen, als Ausgangswert (HERXHEIMER, 1963). Nach der Inhalation der Versuchsstoffe wurden diese Werte etwa in der 1., 5., 10., 20. und

30. Minute und danach alle 15 Minuten gemessen. Dies wurde bis zum Wiedererreichen des Ausgangswertes, mindestens jedoch eine Stunde lang, fortgeführt.

Die Aerosole folgender Lösungen wurden von allen Patienten in zufälliger Reihenfolge inhaliert: Isoprenalin 2%, Phenylephrin 10%, eine Mischung aus 2%igem Isoprenalin und 3%igem Phenylephrin im Verhältnis 1:1 (das Mengenverhältnis entspricht dem im Handel befindlichen Kombinationspräparat), Th 1165 1% und Th 1165 5%. Phenylephrin 50% wurde nicht an allen Patienten untersucht, da sich bald zeigte, daß es nicht so wirksam war wie die 10%ige Lösung. In einigen Vorversuchen war die Wirkung von 25%igem Phenylephrin untersucht worden. Es ergab sich aber kein wesentlicher Unterschied gegenüber dem 10%igen Phenylephrin und diese Versuche wurden daher nicht fortgesetzt. An 5 Patienten wurde an aufeinanderfolgenden Tagen die Wirkung der Mischung aus 2%igem Isoprenalin und 3%igem Phenylephrin und deren beiden Komponenten, d.h. des 1%igen Isoprenalins und des 1,5%igen Phenylephrins untersucht. Da sich zeigte, daß bei einigen Patienten die Wirkung von Th 1165 nach 120" noch nicht abgeklungen war, wurde nachträglich die Wirkungsdauer von Th 1165 (5%) an 6 Patienten, die sich bis zu 8 Stunden zur Verfügung stellten, untersucht.

Die Verneblung fand in Lew-Lab-Inhalern unter einem konstanten Druck von 0,5 atü statt. Die angewandten Inhalationszeiten und die daraus errechnete Dosis der einzelnen Substanzen ist aus Tab.1 zu ersehen.

Nach einer Arbeit von HERXHEIMER und STRESEMANN (1961) werden von dem eingeatmeten Aerosol durchschnittlich 80% retiniert.

Als Placebo diente die Inhalation von Luft in Form eines zwischengeschalteten leeren Inhalers. Gegen die

Verwendung von Kochsalzlösung sprach eine Arbeit von HADORN und WYSS (1953), die beim Vergleich einer Theophyllin- mit einer NaCl-Lösung nach beiden den gleichen Pneumometerzuwachs fanden.

Tab.1:

Substanz	Inhalationszeit	Dosis
Isoprenalin 2%	30"	0,5 mg
Phenylephrin 10%	30"	2,5 mg
Phenylephrin 50%	30"	12,5 mg
Mischung aus Isopr.2% und Phenylephr.3%	40"	0,338 mg +0,508 mg
Isoprenalin 1%	40"	0,338 mg
Phenylephrin 1,5%	40"	0,508 mg
Th 1165 1%	60"	0,5 mg
Th 1165 5%	30"	1,25 mg

Nicht jeder Versuch erwies sich als für die Auswertung brauchbar. Manchmal lagen die Ausgangswerte so hoch, daß durch Bronchodilatoren keine wesentliche Steigerung der Lungenfunktion mehr hervorgerufen werden konnte. Dies traf vor allem auf Patienten zu, denen es subjektiv so gut ging, daß sie zur Zeit der Untersuchung auch leichte Belastung ohne Atemnot vertrugen. Um einen Anhaltspunkt dafür zu haben, bei welchen Patienten der antispasmodische Effekt der untersuchten Substanz deswegen nicht ausgeprägt war, weil nur ein geringer Spasmus vorgelegen hatte, und in welchen Versuchen tatsächlich eine absolut oder relativ schwache krampflösende Wirkung vorlag, wurde der persönliche Maximalwert benutzt, das ist der

höchste Wert der VK oder des Peak Flow, den ein Patient, der über längere Zeit beobachtet wurde, in einer Periode des Wohlbefindens und unter dem Einfluß eines bekannt wirksamen Bronchodilatators erreicht hatte. Wenn der Ausgangswert des entsprechenden Versuchs mindestens um 20% unter dem persönlichen Maximalwert lag, konnte ein deutlicher Spasmus angenommen werden. Untersuchungen von Patienten mit kurzer Beobachtungsdauer wurden nur dann zur Auswertung herangezogen, wenn der nach einem Bronchodilatator erreichte Maximalwert mindestens 20% über dem Ausgangswert lag. Diese Regel wurde für Vitalkapazität und Peak Flow getrennt angewendet. Es liegen naturgemäß nicht von jedem Patienten für jedes untersuchte Medikament Ergebnisse vor. Andererseits sind bei einigen Patienten mehrere Untersuchungen mit dem gleichen Medikament durchgeführt und ausgewertet worden, nämlich dann, wenn die Ausgangswerte wegen einer Veränderung des Asthmas voneinander verschieden waren. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die Wirkung eines Bronchodilatators von dem Zustand eines Asthmas und seiner Behandlung abhängig ist (LOWELL, SCHILLER, 1953; THOMSON, HUGH-JONES, 1958). Es erscheint daher gerechtfertigt, neben der unterschiedlichen Wirksamkeit eines Medikaments bei verschiedenen Personen auch die unterschiedliche Wirksamkeit bei einer Person in verschiedenen Stadien des Asthmas zu untersuchen.

Zur Beurteilung wurden die gemessenen Größen als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert angegeben, wobei dieser 100% entspricht. Alle Ergebnisse wurden auf ihre Signifikanz untereinander und gegen den Ausgangswert geprüft. Bei der Auswertung der Tabelle 2, die die Mittelwerte der Untersuchungen bis zu 120' Beobachtungsdauer enthält, ergab sich eine

Schwierigkeit dadurch, daß ein Teil der Untersuchungen von Isoprenalin, Phenylephrin und der Mischung von Isoprenalin-Phenylephrin bei Wiedererreichen des Ausgangswertes beendet und nicht bis 120' fortgeführt worden war. In solchen Fällen wurde der zuletzt gemessene Wert für die Meßzeiten, zu denen keine Messung mehr erfolgt war, angenommen; d.h., wenn die letzte Messung der Vitalkapazität bei 90' erfolgt war und 103,5% ergeben hatte, wurden auch für die Messung bei 105 und 120 Minuten 103,5% angenommen. Ein Fehler liegt dabei insofern vor, als die VK vermutlich in den 30' noch etwas weiter abgesunken wäre. Da dieses Vorgehen aber praktisch nur dazu diente, die Signifikanz des Unterschiedes zwischen der Wirkung des Th 1165 und der anderen Substanzen zu untersuchen, ist das Ergebnis hierdurch nicht beeinflusst worden.

Bei etwa der Hälfte der Untersuchungen wurden Pulsfrequenz und Blutdruck vor und nach Einatmung des Aerosols kontrolliert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Isoprenalin (2%), Phenylephrin (10% und 50%), der Kombination von Isoprenalin und Phenylephrin, von Th 1165 (1% und 5%) und Placebo sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt und in den Abbildungen 1 - 4 dargestellt. Dabei enthalten die Tabelle 2 und Abbildung 1 und 2 die Werte aus den Untersuchungen mit 60' Beobachtungsdauer, die Tabelle 3 und Abbildung 3 und 4 die Werte aus den Untersuchungen mit bis zu 120' Beobachtungsdauer. Die Tabellen 4 und 6 enthalten statistische Angaben über die Unterschiede in der Wirkungsstärke der einzelnen Bronchodilatoren.

Alle Medikamente zeigen in der optimalen Dosierung einen raschen Wirkungseintritt in den ersten 3 Minuten; die Wirkung des Th 1165 scheint etwas langsamer einzutreten als die des Isoprenalins, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant. Unterschiede zwischen den einzelnen Maxima der Vitalkapazität sind in den Kurven deutlich, doch nicht signifikant. Auf den Peak Flow hat das Phenylephrin fast keinen Effekt; nur in 10%iger Lösung ist es für kurze Zeit besser als Placebo. Die Wirkung des Isoprenalins, der Isoprenalin-Phenylephrin-Mischung und des Phenylephrins nimmt sofort nach Erreichen des Maximums ab, das Th 1165 behält sowohl in 1%iger wie in 5%iger Lösung für die Dauer des Beobachtungszeitraums von 120' seine erreichte Wirkung fast bei; ein Nachlassen der Wirkung scheint sich bei 120' eben anzudeuten.

Beim Vergleich der Isoprenalin-Phenylephrin-Kombination mit den Einzelkomponenten Isoprenalin und Phenyl-

ephrin, und zwar in der Dosierung, die im Kombinationspräparat enthalten ist, ist das Phenylephrin allein praktisch unwirksam. Zwischen Isoprenalin und Isoprenalin-Phenylephrin läßt sich kein Unterschied in Stärke und Dauer der Wirkung erkennen. Die Ergebnisse dieses Teils der Untersuchung sind in den Tabellen 6 und 7 und der Abbildung 5 enthalten.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Th 1165 auf seine Wirkungsdauer sind in Abbildung 6 dargestellt. Zu den 6 nachträglich untersuchten Patienten kamen noch 2 der ursprünglichen Ergebnisse, sodaß 8 Befunde über die Wirkungsdauer des Th 1165 nach 30" Inhalation des 5%igen Aerosols vorliegen. Danach beträgt die Wirkungsdauer zwischen 2 1/2 und 8 Stunden, am häufigsten 5 - 7 Stunden.

Da die geprüften Substanzen keine erheblichen Wirkungen auf Pulsfrequenz und Blutdruck zeigten, sollen sie hier nur kurz erwähnt werden. Eine deutliche Steigerung der Pulsfrequenz wurde nach Isoprenalin beobachtet, sie betrug bei 20 Untersuchungen durchschnittlich 8 Schläge pro Minute. Die Veränderungen der Pulsfrequenz nach den anderen Medikamenten blieben im Durchschnitt unter 4 Schlägen pro Minute und lassen keine sichere Aussage zu. Es zeichnet sich nach Th 1165 5% und nach der Isoprenalin-Phenylephrin-Mischung eine leichte Tendenz zur Frequenzzunahme, nach Phenylephrin eine solche zur Abnahme ab. Der systolische Blutdruck sank nach Th 1165 1% durchschnittlich um 13,75 mm Hg, nach Isoprenalin um 8,75 mm Hg. Der diastolische Abfall betrug nach beiden Substanzen durchschnittlich 6,25 mm Hg; die Werte stammen jeweils aus 4 Untersuchungen. Nach Th 1165 5% und Isoprenalin-Phenylephrin blieb der Blutdruck

unverändert, nach Phenylephrin (12 Untersuchungen) stieg der systolische Wert durchschnittlich um 3,33 mm Hg.

Subjektiv machte sich die Pulsfrequenzsteigerung nur 1 mal durch unangenehmes Herzklopfen bemerkbar. 2 Patienten klagten nach Phenylephrin 10% und 50% über flüchtige Kopfschmerzen; jedesmal fand sich eine Blutdrucksteigerung von maximal 20 mm Hg. Die Kopfschmerzen hielten nie länger als 10' an.

Tab. 31 Wirkungsverlauf von verschiedenen Bronchodilatoren bei 120' Beobachtungsdauer. Mittelwerte (M) vom Viskositäts (VZ) und Peak Flow (PF) nach Anwendung verschiedener Bronchodilatoren. Standardfehler = σ , Signifikanz = p.

Zeit	1'(3')	5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Isoprenaline 2%											
VZ, N = 9	M 115,0 σ 3,82 p < 0,001	120,1 3,1615 < 0,001	119,8 3,1615 < 0,001	118,0 2,63 < 0,001	114,1 2,26 < 0,001	111,3 2,65 < 0,01	106,1 2,084 < 0,02	105,0 2,03 < 0,05	105,0 2,00 < 0,05	101,4 3,54 > 0,05	100,9 3,82 > 0,05
PF, N = 6	M 127,3 σ 8,91 p < 0,02	131,6 6,99 < 0,01	132,5 8,45 < 0,01	124,7 9,63 < 0,05	123,9 9,11 < 0,05	112,3 6,01 > 0,05	107,1 6,85 > 0,05	105,0 7,12 > 0,05	103,5 7,26 > 0,05	97,7 4,45 > 0,05	95,0 3,59 > 0,05
Phenylephrin 10%											
VZ, N = 15	M 109,5 σ 2,88 p < 0,02	114,1 2,15 < 0,001	116,0 2,15 < 0,001	115,8 3,0 < 0,001	115,4 3,01 < 0,001	111,0 3,1445 < 0,01	106,3 3,165 > 0,05	104,1 4,53 > 0,05	103,9 4,16 > 0,05	103,5 4,26 > 0,05	102,6 3,83 > 0,05
PF, N = 10	M 99,3 σ 9,71 p > 0,05	102,9 8,11 > 0,05	104,7 8,73 > 0,05	105,6 8,25 > 0,05	98,1 6,35 > 0,05	89,1 6,35 > 0,05	89,4 8,28 > 0,05	86,7 8,67 > 0,05	84,6 3,825 > 0,05	88,2 5,85 > 0,05	84,6 4,3 > 0,05
Isoprenaline + Erythroph.											
VZ, N = 11	M 114,0 σ 2,86 p < 0,001	118,0 2,86 < 0,001	117,9 2,86 < 0,001	117,3 3,0 < 0,001	116,0 3,01 < 0,001	113,9 3,17 < 0,01	111,4 3,17 < 0,02	110,2 3,27 < 0,01	105,1 3,25 > 0,05	105,5 4,65 > 0,05	104,1 4,44 > 0,05
PF, N = 13	M 118,8 σ 3,12 p < 0,001	121,9 3,82 < 0,01	119,7 4,51 < 0,02	113,1 3,16 < 0,05	106,1 3,17 > 0,05	102,8 3,17 > 0,05	100,1 3,16 > 0,05	103,4 3,165 > 0,05	98,3 3,17 > 0,05	98,3 3,17 > 0,05	95,7 4,765 > 0,05
Tb 1165 5%											
VZ, N = 7	M 103,0 σ 2,87 p < 0,05	110,0 1,805 < 0,001	110,8 1,805 < 0,001	109,3 1,596 < 0,001	107,8 6,16 < 0,01	111,2 6,21 < 0,01	109,3 5,64 < 0,02	107,5 6,02 < 0,02	108,1 5,38 < 0,05	111,3 6,14 < 0,05	109,3 6,02 < 0,02
PF, N = 7	M 110,3 σ 3,82 p < 0,02	119,7 3,82 < 0,01	122,9 4,51 < 0,01	126,7 5,11 < 0,01	125,9 5,64 < 0,01	128,7 5,37 < 0,01	128,4 5,08 < 0,001	123,9 6,08 < 0,01	123,9 6,14 < 0,02	124,7 6,14 < 0,02	122,7 6,14 < 0,02
Tb 1165 5%											
VZ, N = 9	M 110,7 σ 2,855 p < 0,05	120,1 6,02 < 0,01	123,4 5,298 < 0,01	125,1 5,95 < 0,01	124,6 6,16 < 0,01	123,8 6,21 < 0,01	124,7 5,64 < 0,01	124,7 5,38 < 0,001	123,4 6,14 < 0,01	121,1 6,14 < 0,01	119,9 6,06 < 0,05
PF, N = 9	M 120,5 σ 5,04 p < 0,01	137,3 7,22 < 0,01	137,0 7,55 < 0,01	132,7 5,15 < 0,001	129,6 5,22 < 0,01	125,4 8,18 < 0,02	129,0 8,97 < 0,02	134,5 9,58 < 0,01	138,5 11,99 < 0,02	134,1 11,54 < 0,02	129,7 11,14 < 0,02

Tab. 4: Differenzen in der prozentualen Steigerung von Vitalkapazität (VK) und Peak Flow (PF) zwischen verschiedenen Broncho- dilatoren und Placebo.
Signifikanz = p.

Zeit:	1' (3')	5'	10'	20'	30'	45'	60'
Isoprenalin 2%							
VK	18,2 <0,001	21,5 <0,001	21,7 0,001	22,8 0,001	18,7 0,001	18,0 0,001	
PF	32,9 <0,001	35,5 <0,001	37,4 0,001	22,9 0,01	23,6 0,01	25,5 0,001	21,1 0,01
Phenylephrin 10%							
VK	8,9 <0,01	13,6 <0,001	15,4 0,001	14,7 0,001	13,4 0,001	11,3 0,01	6,1 0,05
PF	12,7 >0,05	14,9 <0,05	17,4 0,05	15,9 0,05	5,4 0,05	6,0 0,05	3,9 0,05
Phenylephrin 50%							
VK	11,6 <0,001	11,6 <0,001	14,2 0,001	11,3 0,01	8,8 0,02	4,8 0,05	2,4 0,05
PF	11,6 >0,05	13,3 >0,05	20,5 0,05	14,2 0,05	1,0 0,05	3,1 0,05	1,0 0,05
Phenylephrin + Isoprenalin							
VK	15,5 <0,001	17,3 <0,001	19,8 0,001	18,3 0,001	15,6 0,001	15,4 0,001	12,2 0,01
PF	33,8 <0,001	35,8 <0,001	29,6 0,001	26,4 0,01	14,7 0,05	17,6 0,05	11,2 0,05
Ph 1165 1%							
VK	10,8 <0,001	14,0 <0,001	15,0 0,01	17,7 0,001	12,9 0,01	16,5 0,001	13,6 0,01
PF	19,7 <0,01	30,9 <0,001	37,1 0,001	34,2 0,001	33,9 0,001	38,8 0,001	38,1 0,001
Ph 1165 5%							
VK	12,0 <0,001	18,2 <0,001	21,2 0,001	21,1 0,001	19,4 0,001	21,5 0,001	20,4 0,001
PF	32,0 <0,001	41,7 <0,001	43,7 0,001	41,5 0,001	31,7 0,001	35,7 0,001	36,8 0,001

Tab. 51 Differenzen in der prozentualen Steigerung von Vital-Kapazität (VK) und Peak Flow (PF) zwis en verschiedenen Bronchodilatoren.
Signifikanz = *.

Zeit:	1'(3')	5'	10'	20'	30'	45'	60'	75'	90'	105*	120'
Isoiprenalin u. Phenylephrin 10%											
VK	p	6,5	<0,05	3,8	2,2	0,3	0,2	1,1	1,1	2,1	1,9
PF	p	29,0	28,7	27,8	19,1	25,8	>0,05	18,3	18,9	9,5	10,4
	p	<0,01	<0,01	<0,02	>0,05	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Isoiprenalin u. Isoopr.+Phenylephr.											
VK	p	1,0	2,1	1,9	0,7	2,5	6,4	5,2	0,1	4,1	3,2
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p	8,5	9,7	16,3	11,6	17,8	7,0	1,6	5,0	0,6	0,7
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Isoiprenalin u. Th 1165 1%											
VK	p	12,0	10,1	8,0	8,1	6,3	3,2	2,5	3,1	9,9	8,4
PF	p	<0,01	<0,02	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p	17,0	11,6	9,6	2,0	16,4	21,3	21,3	20,4	27,0	27,7
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02	<0,01
Isoiprenalin und Th 1165 5%											
VK	p	4,6	0,0	3,6	7,1	10,5	18,6	19,7	18,4	19,7	18,0
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,01	<0,01	<0,02	<0,02	<0,05
	p	6,8	5,7	4,5	8,0	5,7	21,9	29,5	35,0	36,6	34,7
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,01
Th 1165 5% u. Phenylephrin 10%											
VK	p	2,2	6,0	7,4	9,3	9,2	13,7	20,6	19,5	17,6	17,1
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,02	<0,05	<0,05
	p	22,2	34,4	32,3	27,1	31,5	39,6	47,8	53,9	45,9	45,1
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
Th 1165 5% u. Isoopr.+Phenylephr.											
VK	p	3,3	2,1	5,5	7,8	8,6	13,3	14,5	18,3	15,0	15,8
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p	1,7	15,4	21,7	19,6	23,5	28,9	31,5	40,1	35,8	34,0
	p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,02	<0,02	<0,01	<0,01	<0,01
Th 1165 5% u. Th 1165 1%											
VK	p	7,7	10,1	12,6	15,8	16,8	15,4	17,2	15,3	9,8	0,6
PF	p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
	p	10,2	17,6	14,1	6,0	3,7	0,6	8,2	14,6	10,6	7,0
	p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Phenylephrin 10% u. Isoopr.+ Phenylephr.											
VK	p	5,5	3,9	1,9	1,5	0,6	5,1	6,1	1,2	2,0	1,3
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p	20,5	19,0	10,6	7,5	8,0	10,7	10,7	13,9	10,1	11,1
	p	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Phenylephrin 10% u. Th 1165 1%											
VK	p	5,5	4,1	5,2	6,5	7,6	3,0	3,4	4,2	7,8	6,5
PF	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p	12,0	17,2	18,2	21,1	27,8	39,0	39,6	39,3	36,5	38,1
	p	<0,05	<0,05	<0,02	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Th 1165 1% u. Isoopr.+Phenylephr.											
VK	p	11,0	8,0	7,1	8,0	8,2	2,1	2,7	3,0	5,8	5,2
PF	p	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p	8,5	1,8	7,6	13,6	18,8	28,3	22,9	25,4	26,4	27,0
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02	<0,01

Tab. 6: Wirkungsverlauf von Isoprenalin 1%, Phenylephrin 1,5% der Kombination aus Isoprenalin und Phenylephrin bei 60' Beobachtungsdauer bei 5 Versuchspersonen. Mittelwerte (M) der Vitalkapazität (VK) und des Peak Flow (PF). Standardfehler = $\bar{E}$, Signifikanz = p.

Zeit:	1'(3')		5'	10'	20'	30'	45'	60'
Isoprenalin 1%	M	111,7	116,3	119,2	119,5	119,1	115,5	116,1
	$\bar{E}$	2,594	3,39	2,3	4,12	4,8	3,518	3,91
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,02	<0,01	<0,01
PF	M	136,1	134,6	142,2	136,2	136,3	134,8	130,0
	$\bar{E}$	10,25	10,89	18,78	14,77	15,07	11,71	11,5
	p	<0,02	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Phenylephrin 1,5%	M	102,8	102,3	103,5	104,2	104,0		
	$\bar{E}$	1,678	1,806	2,02	3,565	3,31		
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
PF	M	88,1	87,3	89,5	92,5	90,0		
	$\bar{E}$	5,01	5,41	3,95	6,1	3,98		
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
Isoprenalin + Phenylephrin	M	110,2	112,8	115,9	115,0	114,0	115,8	118,4
	$\bar{E}$	3,638	2,49	2,14	2,04	3,51	2,946	3,125
	p	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,02	<0,01	<0,01
PF	M	124,2	120,8	124,3	122,8	114,8	106,1	104,8
	$\bar{E}$	13,23	13,28	10,83	11,18	10,16	8,25	4,97
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Tab. 7: Differenzen in der prozentualen Steigerung von Vitalkapazität (VK) und Peak Flow (PF) zwischen den in Tab.6 enthaltenen Bronchodilatoren. Signifikanz = p.

Zeit:	1'(3')	5'	10'	20'	30'	45'	60'
Isoprenalin 1% - Phenylephrin 1,5%							
	M	8,9	14,0	11,7	15,3	15,1	
	p	<0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	
PF	M	48,0	47,3	52,7	43,7	46,3	
	$\bar{E}$	<0,01	<0,01	<0,05	<0,02	<0,02	
	p						
Isoprenalin 1% - Isopr.-+Phenylephr.							
	M	1,5	3,5	1,3	4,5	5,1	0,3
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PF	M	11,9	13,8	17,8	13,4	11,5	28,7
	$\bar{E}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p						
Isopr.-+Phenylephr. - Phenylephrin 1,5%							
	M	7,4	10,5	10,4	10,8	10,0	
	p	>0,05	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	
VK	M	36,1	33,5	34,8	30,3	24,8	
	$\bar{E}$	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05	>0,05	
	p						

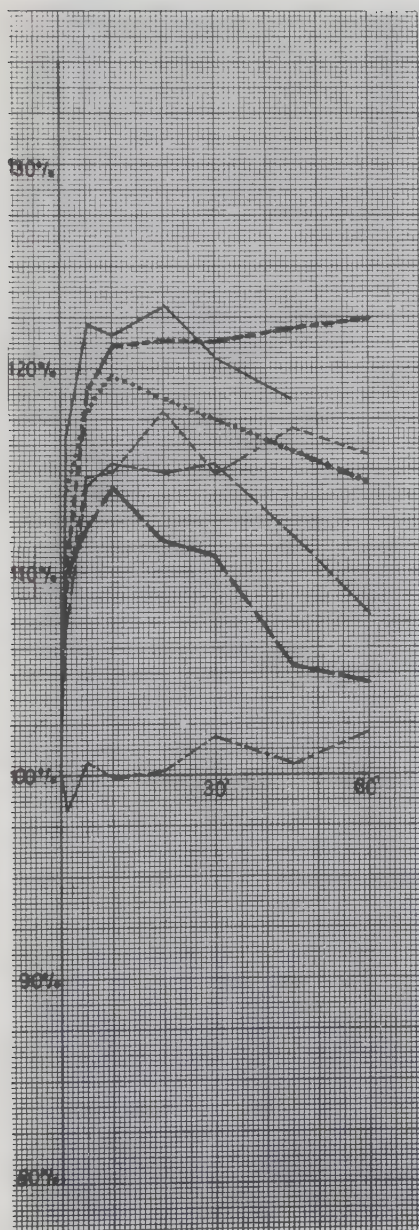


Abb. 1: Veränderung der
Vitalkapazität nach In-
halation von
Isoprenalin (2%) —————
Phenylephrin (10%) — — — —
Phenylephrin (50%) — — — —
der Kombination von Isopre-
nalin (2%) und Phenylephrin
(3%)
Th 1165 (1%) — — — — —
Th 1165 (5%) — — — — —
und Placebo —————.
Beobachtungszeit 60'.

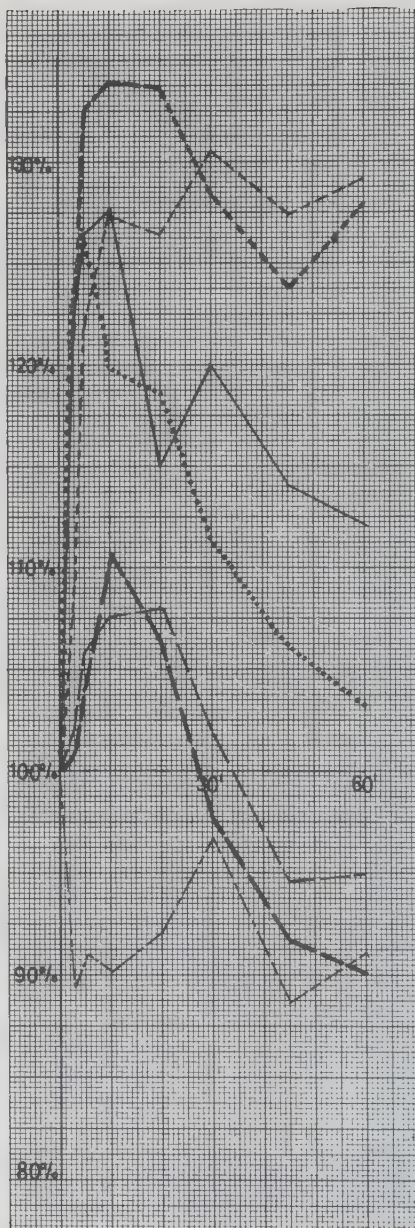


Abb. 2: Veränderung des Peak Flow nach Inhalation von

Isoprenaline (2%) —————
 Phenylephrine (10%) — — — — —
 Phenylephrine (50%) —————
 der Kombination von
 Isoprenaline (2%) und
 Phenylephrine (3%)
 Th 1165 (1%) — — — — —
 Th 1165 (5%) — — — — —
 und Placebo —————.

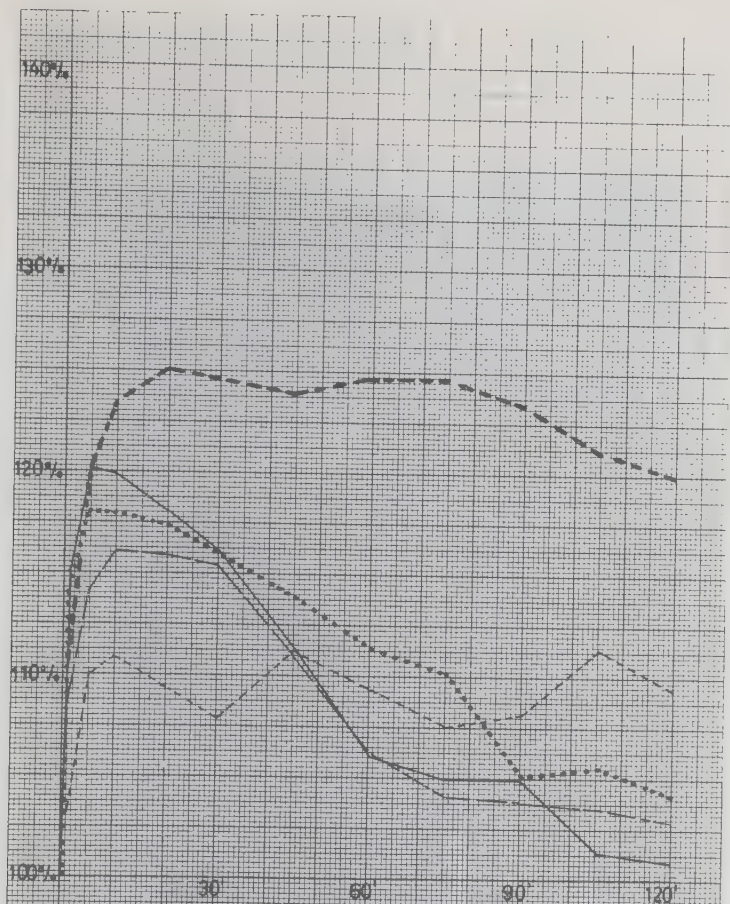


Abb. 3: Veränderung der Vitalkapazität
nach Inhalation von Isoprenalin (2%) —•—,
Phenylephrin (10%), — — —, der Kombination
von Isoprenalin (2%) und Phenylephrin
(5%) — · — · —, Th 1165 (1%) — — — — und
Th 1165 (5%) — — — —.
Beobachtungszeit 120'.

Abb. 4: Veränderung des Peak Flow nach
Inhalation von Isoprenalalin (2%)———,
Phenylephrin (10%)———, der Kombination
von Isoprenalalin (2%) und Phenylephrin (3%)
....., Th 1165 (1%)——— und
Th 1165 (5%)———. .
Beobachtungszeit 120'.

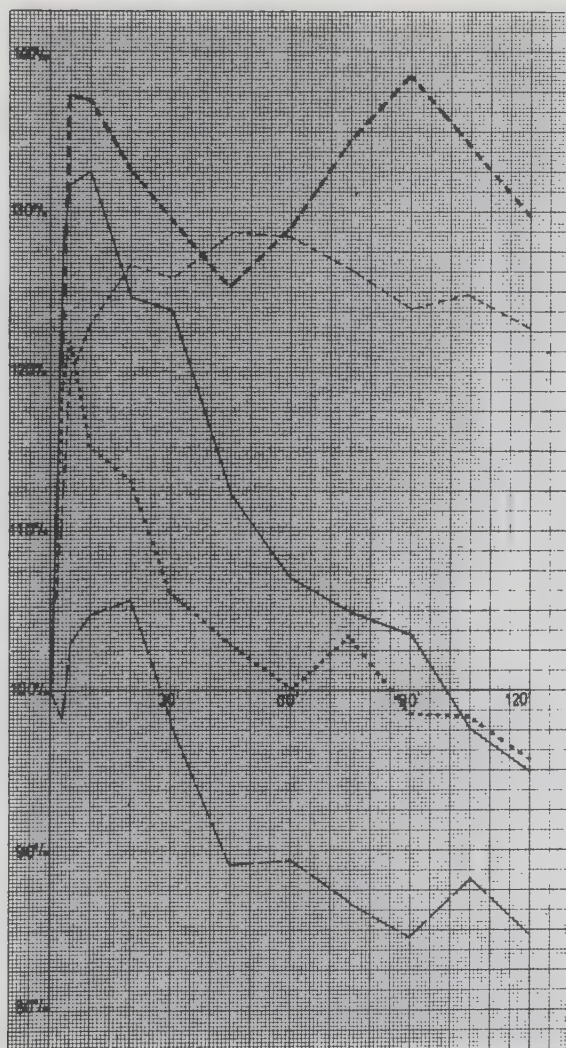


Abb. 5: Veränderung der Vitalkapazität und des Peak Flow nach 40" Inhalation von 1%igem Isoprenalalin———, 1,5%igem Phenylephrin — — — — und der Kombination von beiden — — —.

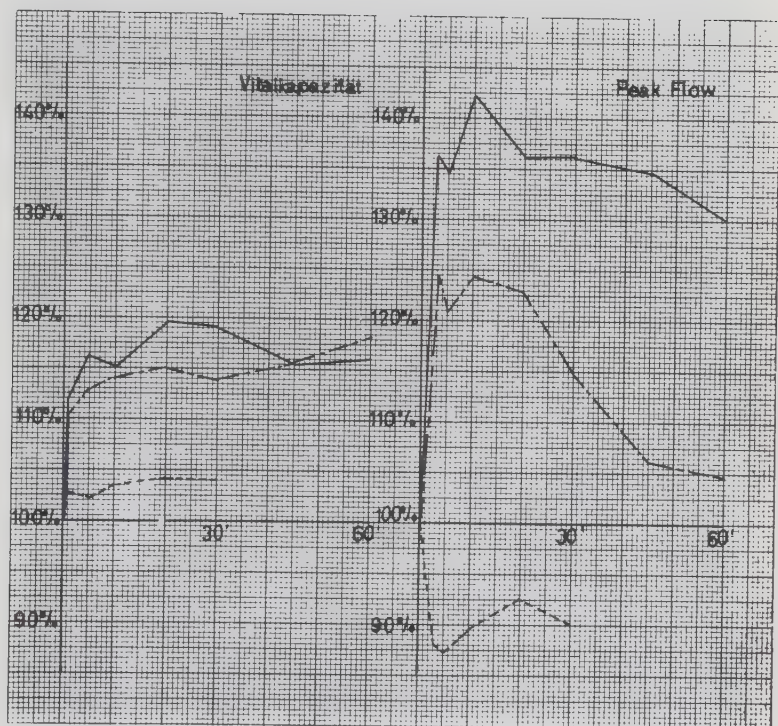
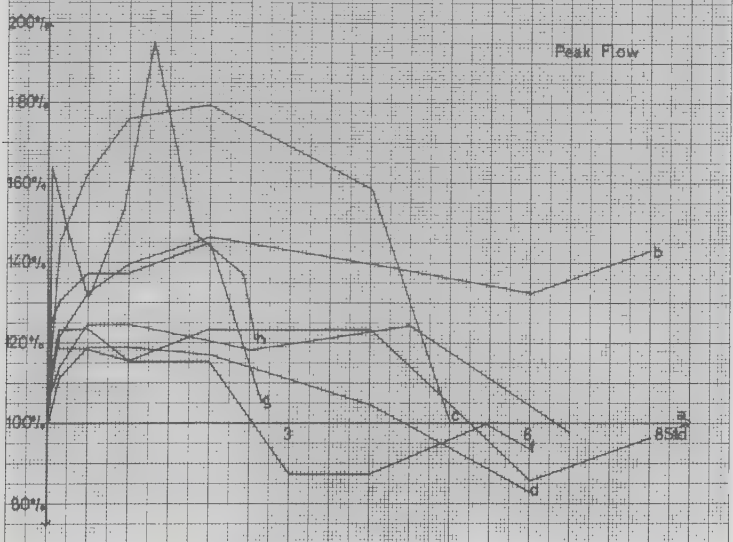
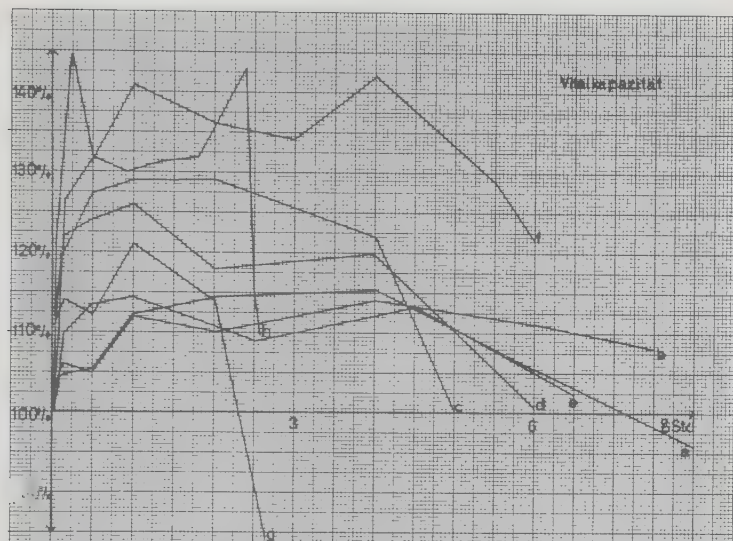


Abb. 6: Prozentuale Steigerung im Verhältnis zum Ausgangswert von 100% von Vitalkapazität und Peak Flow nach 30" Inhalation von Th 1165 5% bei 8 Patienten (a-h);

Ausgangswerte von Vitalkapazität und Peak Flow bei Patient			
a	1 775	ccm	130 l/min
b	2 720	"	140 "
c	2 545	"	145 "
d	3 055	"	320 "
e	2 750	"	185 "
f	2 055	"	160 "
g	2 675	"	95 "
h	1 820	"	95 "



Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methodik, die sich auf die Messung von Vitalkapazität und Peak Flow beschränkt, ist aus folgenden Überlegungen gewählt worden: Die Vitalkapazität ist ein statisches Maß der Lungenfunktion und repräsentiert innerhalb gewisser Grenzen den Bronchialwiderstand. Ihr Nachteil liegt darin, daß sie die Zeit, in der die Vitalkapazität geatmet wird, und die von der Höhe vorhandener, aber mit Anstrengung überwindbarer, Widerstände abhängt, nicht mißt, d.h. daß sie nicht angibt, wie sich der Bronchialwiderstand für die Ventilationsfähigkeit und damit die Arbeitsfähigkeit des Kranken auswirkt. Dieser Faktor wird auf unterschiedliche Weise bei den verschiedenen Methoden der Messung von Volumen/Zeit oder Zeit/Volumen in Abschnitten einer forcierten Vitalkapazität berücksichtigt (TUFFENEAU, 1948; LEVALLIEN, FOWLER, 1955; CANDER, COMROE, 1955; FRANKLIN, LOWELL, 1961; SNIDER, SHAPIRO, 1965). Eine direkte Messung des Bronchialwiderstandes findet, außer mit Apparaturen, die den Ausatemungsdruck messen (CLEMENTS et al., PETIT, 1963, zit. n. MARCELLE u. PETIT, 1963) durch den Body-Plethysmographen statt (DUBOIS, BOTHELHO, COMROE, 1955; MEAD, 1960), der aber nur wenigen Spezialinstituten zur Verfügung steht. Daher wurde für die vorliegende Arbeit die Messung des Maximalen Expirationsstroms herangezogen, der ein indirektes aber empfindliches Maß des Bronchialwiderstandes ist (BERGER, HADORN, WYSS, 1951; MANSMANN, 1952; RITCHIE, 1962; SHEPHARD, 1962; FLINT, KHAN, 1962; HERXHEIMER, 1963; LEINER et al. 1963; HOFFBRAND et al. 1966; LEONARDS, 1966).

Die Wirkung eines Bronchodilatators ist abhängig von

dem Grade der vorhandenen spastischen Bronchialverengung. Ein exakter Vergleich der Wirkung verschiedener Bronchodilatoren wäre nur möglich, wenn die Verengung bei demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten in gleichem Maße vorhanden wäre. Dies ist aber nicht der Fall. Abgesehen davon, daß das Ausmaß der Bronchialverengung in akuten Phasen des Asthmas durch Infektion oder Allergenkontakt oder aus unbekannter Ursache außerordentlich wechselt, tritt bei sehr vielen Asthmatikern diese Obstruktion nur zu einer bestimmten Tageszeit, z.B. in den frühen Morgenstunden, oder nur aus bestimmten Ursachen auf. Neben dem Allergenkontakt ist die Anstrengung oder die Erregung von besonderer Bedeutung. Für die Messung der Wirkung eines Bronchodilators ergeben sich daher je nach Zustand des Asthmas sehr unterschiedliche Werte: die Wirkung wird umso geringer sein und umso kürzer anhalten, je stärker die Intensität des Dauerspasmus in der akuten Phase ist; bei jenen Patienten, bei denen zu ständig wechselnden Zeiten ein Spasmus auftritt, wird sie völlig von Zufällen abhängen. Unter Versuchsbedingungen, bei denen Körperruhe eingehalten wird, Erregungen von den Patienten ferngehalten werden und Allergenkontakt nicht möglich ist, kann es vorkommen, daß während mehrerer Stunden kein Nachlassen der Bronchodilatation faßbar wird. FEINMANN und NEWELL (1963) haben aus diesen Gründen die Wirkungsdauer von Isoprenalin auf 1 - 12 Stunden geschätzt.

Unter natürlichen Bedingungen ist also ein konstanter Basiswert des Bronchospasmus oder Bronchialtonus nicht zu erwarten. Man hat daher versucht, durch künstliche Erzeugung eines Bronchospasmus, die man in bestimmten Zeitabständen wiederholen kann, diese Variabilität der

Basiswerte zu vermeiden. So haben PEDDEN, TANTER und CAMEROON (1935) Arecoline verwandt, DAUTREBANDE (1942) Histamin und Carbachol; LEVINSON et al. (1946), BRESNICK et al. (1949), SEGAL et al. (1949), HERSCHFUS et al. (1951) vorwiegend die Inhalation von Histamin und Mecholin (Acetyl- β -methylcholin) und in wenigen Fällen Allergene, CURRY (1946) Histamin und (1950) Mecholin, HERXHEIMER (1956) - im Tierversuch - alle bis dahin bekannten Spasmogene, DAUTREBANDE, LOVEJOY u. CONSTANTINE (1960) Carbachol und Staubaerosole, ALTOUNYAN (1964) Histamin und Carbachol, SARVAN (1964) Acetylcholin. Ergebnisse aus solchen Untersuchungen lassen sich aber nicht unbedingt auf das Asthma übertragen, denn beim Zustandekommen eines Bronchospasmus sind immer mehrere Faktoren beteiligt; außer vom Histamin und dem Acetylcholin ist dies bisher vom Bradykinin (HERXHEIMER, STRESEMANN, 1961) und dem SRS-A (slow reacting substance) (HERXHEIMER, STRESEMANN, 1962) bekannt; die spasmogene Wirkung des Serotonin (ERSPAMER, 1954; HERXHEIMER, 1955) ist bisher nur bei experimentellem Asthma gewisser Tierarten sicher, nicht aber beim Asthma des Menschen. Die individuelle mengenmäßige Verteilung dieser Substanzen bei der Entstehung des Bronchospasmus ist aber unbekannt. Auch ist naturgemäß die Reaktionsfähigkeit des Bronchialbaumes sehr variabel. Es ist daher keineswegs sicher, daß ein beispielsweise mit einer bestimmten Menge Histamin hervorgerufener Bronchialspasmus bei der gleichen Person in derselben Stärke reproduziert werden kann. Zudem kann häufiger Kontakt mit einem Spasmogen zur Gewöhnung und damit zur Abnahme des Spasmus führen wie KARADY (1941) zeigte und HERXHEIMER kürzlich (1966) bestätigte. ALTOUNYAN (1964) prüfte die Wirkungsdauer des Isoprenalin auf zweierlei Weise: in der Aufhebung des natürlichen Bronchial-

spasmus und im Schutz gegen den künstlichen Histamin-spasmus und verglich die mit beiden Methoden gefundenen Ergebnisse: der Unterschied betrug über 100%. Dies beweist, daß sich Ergebnisse aus Beschutzzstudien nicht auf den natürlichen Bronchospasmus übertragen lassen, da sie dessen Bedingungen nicht entsprechen. In der vorliegenden Untersuchung ist daher darauf verzichtet worden, die Bronchodilatatorwirkung auf künstlich produzierten Spasmus zu untersuchen. Die chronische Bronchialobstruktion durch Asthma stellt eine wesentlich verlässlichere Versuchsbasis dar und aus diesem Grund sind die vorliegenden Untersuchungen an Asthmatikern ausgeführt worden, die keine allzu großen Schwankungen ihres Zustandes aufwiesen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich teilweise mit . Frage nach dem Zusammenwirken von Phenylephrin und Isoprenalin. Hierüber liegen bisher Arbeiten von DAUTREBANDE (1942), B.M. COHEN (1962, 1965), KALLÖS und KALLÖS-DEFFNER (1964) vor. Alle genannten Autoren beschreiben eine Verlängerung und Intensivierung der Wirkung des Isoprenalins durch das Beifügen von Phenylephrin im Verhältnis 2:3 oder 1:2. Dies wird durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Die Diskrepanz mag verschiedene Ursachen haben.

DAUTREBANDE mißt den Effekt mit Hilfe der Pneumometrie, die die "Pneumodilatation" unter der Einwirkung des Bronchodilatators erfassen soll. Dabei wird aber nichts anderes als die Verschiebung der Atemmittellage nach der inspiratorischen Seite gemessen. Diese Ergebnisse sind für die Beurteilung einer Bronchodilatation daher nicht verwertbar. Die Methode ist von anderen Autoren nicht angewandt worden und DAUTREBANDE selbst ist in seinen zahlreichen späteren Veröffentlichungen nicht mehr auf sie zurückgekommen.

COHEN B.M. (1962) vergleicht die Wirkung von 0,15 mg Isoprenalin mit einer Mischung von Isoprenalin und Phenylephrin, die 0,16 mg Isoprenalin enthält. Das Isoprenalin, dessen optimale Dosis nach einem anderen Untersucher (COHEN, A.A., 1965) mindestens 0,4 - 0,5 mg beträgt, ist dabei sicher unterdosiert und die geringen Unterschiede, die sich in seinen Werten der Vitalkapazität, der Vitalkapazitäts-Zeit, der prozentualen Sekundenkapazität und der "trapped air" ergeben, sind nicht statistisch untersucht worden und können, da der Wirkungsvergleich nicht mit optimaler Dosierung des Isoprenalin unternommen wurde, zufällig entstanden sein. Dafür spricht auch, daß die Ergebnisse der einzelnen Methoden nicht durchweg durch die Isoprenalin-Phenylephrin-Mischung stärker beeinflusst werden, sondern z.T., nämlich die "trapped air", durch das Isoprenalin in reiner Form mehr verändert werden.

In seiner zweiten Arbeit (1965), vergleicht B.M. COHEN neben vier anderen Bronchodilatoren die Wirkung von Isoprenalin (0,32 mg) und der Mischung von Isoprenalin (0,32 mg) und Phenylephrin (0,48 mg). Die maximale Wirkung nach beiden Medikamenten findet er nach 60'. Da das Isoprenalin für seinen wesentlich rascheren Wirkungseintritt bekannt ist, muß vielleicht angenommen werden, daß die gefundenen Maxima nicht auf Medikamentenwirkung, sondern auf Übung und Erholung im Lauf der Untersuchung, nämlich der Vormittagsstunden (LEWINSOHN, 1960) zurückzuführen sind. Dazu kommt, daß die untersuchten 10 Patienten 4 Wochen vor der Untersuchung keine Medikamente benötigt haben. Hieraus ist zu entnehmen, daß es sich um Patienten mit vermutlich sehr leichtem Bronchialspasmus handelt, die für solche Untersuchungen wegen ihrer starken Spontanvariation

ganz ungeeignet sind. Auch fällt auf, daß gerade bei Isoprenalin Werte für den mittleren Ausatemungsstrom, der Veränderungen der Lungenfunktion empfindlicher anzeigt als Vitalkapazität und Vitalkapazitäts-Zeit in den Ergebnissen nicht enthalten sind.

KALLÖS und KALLÖS-DEFFNER (1964) prüfen die Wirkung des Isoprenalins und der Kombination Isoprenalin-Phenylephrin auf den Beschutz gegen den künstlichen Histaminspasmus. Oben wurde dargelegt, daß diese Methode keine verlässlichen Werte liefert. Zudem haben KALLÖS und KALLÖS-DEFFNER keine Kontrolluntersuchungen mit Histamin gemacht, die einen Anhalt für das Ausmaß der Histamingewöhnung bei wiederholter Gabe ermöglicht hätten. Die von ihnen berichtete deutliche Intensivierung und Wirkungsverlängerung des Isoprenalin durch Zufügen von Phenylephrin beruht sehr wahrscheinlich darauf, daß sie beim Vergleich nicht nur Phenylephrin hinzugefügt, sondern auch die Dosis des Isoprenalin in dem Kombinationspräparat um 25% gegenüber der Anwendung als reine Substanz erhöht haben (von 0,38 mg auf 0,48 mg). Unter diesen Umständen muß auch die Beweiskräftigkeit dieser Arbeit angezweifelt werden.

B.M. COHEN und KALLÖS und KALLÖS-DEFFNER haben ein im Handel befindliches Dosieraerosol mit einer Isoprenalin-Phenylephrin-Mischung verwendet, das sich durch Feinheit der Aerosolteilchen auszeichnet. Diese Teilchen könnten weiter eingedrungen sein und dadurch besser gewirkt haben als das in der vorliegenden Arbeit verwendete feuchte Aerosol mit etwas größeren Teilchen. Es besteht jedoch zwischen der Wirksamkeit eines Inhalations-Bronchodilatators in seiner Anwendung als feuchtes oder durch Treibgas produziertes Aerosol kein Unterschied (FEINMANN und NEWELL, 1963).

Auffallend ist, daß sowohl B.M. COHEN wie auch KALLÓS und KALLÓS-DEFFNER die Wirkung von Phenylephrin allein gar nicht untersucht haben, obwohl sie die Wirkung seiner Kombination mit dem Isoprenalin zu untersuchen beabsichtigten. Vom pharmakologischen Standpunkt ist ein solches Vorgehen kaum verständlich.

BICKERMAN und ITKIN (1958) fanden eine Verbesserung der Hustenmechanik, gemessen an Strom und Volumen eines pneumotachographisch registrierten Hustenstoßes, 10' nach der Inhalation eines Aerosols, das 0,4% Isoprenalin und 2,0% Phenylephrin enthält. SMIDT und MUYERS (1966) untersuchten an Patienten mit chronischer Bronchitis mit dem Körperplethysmographen den Verlauf des inspiratorischen und expiratorischen Bronchialwiderstandes und der Atemarbeit nach der Inhalation von 0,4 mg Isoprenalin kombiniert mit 0,6 mg Phenylephrin. Sie fanden ihn während 5 Stunden nach der Inhalation im Durchschnitt signifikant gesenkt. Da aber weder BICKERMAN und ITKIN noch SMIDT und MUYERS zum Vergleich die Wirkung von Isoprenalin und Phenylephrin allein untersucht haben, darf aus beiden Arbeiten kein Schluß auf die Wirksamkeit des Phenylephrins und seine Wirksamkeit in der Kombination mit dem Isoprenalin gezogen werden.

Wenn die genannten Autoren das Phenylephrin, bzw. auch das Isoprenalin, allein untersucht hätten, so hätte eine solche vergleichende Studie vielleicht zeigen können, daß die nach dem Kombinationspräparat beobachtete Bronchodilatation allein durch die Wirkung des in der Kombination enthaltenen Isoprenalins verursacht wird.

DAUTREBANDE hat in einer anderen als der oben zitierten Arbeit das Phenylephrin auf seine Wirksamkeit als Bronchodilatator untersucht (DAUTREBANDE, STALPORT, 1942). Er bezeichnete es als den drittstärksten

Inhalationsbronchodilatator nach dem Isoprenalin und dem Epinephrin. PEDDEN, TAINTER und CAMEROON (1935) und SEGAL et al. (1949) fanden nur eine schwache Schutzwirkung gegen den künstlich ausgelösten Bronchospasmus. Dies deckt sich in etwa mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Das Phenylephrin erwies sich als schwacher Bronchodilatator, der sowohl in 10%iger wie in 50%iger Lösung eine kurze Steigerung der Vitalkapazität bewirkt. Die kürzere Wirkungsdauer der 50%igen Lösung läßt sich vielleicht durch einen lokalen Reiz der hochkonzentrierten Lösung auf die Schleimhaut erklären; HERXHEIMER (1952) beobachtete eine Abnahme der Wirksamkeit mit zunehmender Konzentration bei der Verwendung von Antihistaminaerosolen. Das Verhalten des Peak Flow nach Phenylephrin erinnert an das in den Placebountersuchungen und hat vermutlich dieselbe Ursache: Es ist bekannt, daß durch Anstrengung beim Asthmatiker ein Bronchialspasmus ausgelöst werden kann (JONES, BUSTON und WHARTON, 1963; McNEILL, NAIRN, MILLER, INGRAM, 1966). Die genannten Autoren haben gefunden, daß bei Asthma-Patienten durchschnittlich eine 5-10' dauernde mittlere körperliche Anstrengung nötig ist, um eine meßbare Senkung der Sekundenkapazität hervorzurufen. Es ist weiter bekannt, daß durch die Bestimmung einer einzigen Minutenkapazität der Bronchospasmus meßbar ansteigen kann (HERXHEIMER, 1963). KALLÖS und KALLÖS-DEFFNER (1964) benutzen die Abnahme der Sekundenkapazität nach dreimaliger Messung, um den wirksamen Schutz eines Bronchodilatators dagegen zu prüfen. Angestrengte Atemleistung ist demnach wesentlich rascher in der Lage als angestrengte körperliche Leistung einen meßbaren Bronchospasmus auszulösen. Zwar muß bei der Bestimmung des Peak Flow nur maximal ein-

geatmet und am Beginn der Ausatmung, also für den Bruchteil einer Sekunde, mit Anstrengung ausgeatmet werden, aber bei einem empfindlichen Bronchialbaum in relativ akutem Asthma scheint schon die Anstrengung einer einmaligen Peak-Flow-Bestimmung auszureichen, um den Bronchialwiderstand deutlich zu erhöhen. Das Phenylephrin ist als Bronchodilatator nicht wirksam genug, gegen diesen Anstrengungsbronchospasmus zu beschützen.

Der hier gefundene zeitliche Verlauf der Isoprenalinwirkung deckt sich mit den in der Literatur vorhandenen Berichten (DAUTREBANDE, STALPORT, 1942; ROBINSON, WOOLEY, ALTOUNYAN, 1958; KENNEDY, THURSBY-PELHAM, 1964; KALLÓS, KALLÓS-DEFFNER, 1959; FEINMANN, NEWELL, 1963; HOFFBRAND et al., 1966).

Die Wirkung des neuen Bronchodilatators Th 1165 trat bei Verwendung 5%iger Lösung in der vorliegenden Arbeit etwa ebenso rasch ein wie die des Isoprenalins, sie war mindestens ebenso stark, ein Nachlassen der Wirkung war während des Zeitraums von 2 Stunden nicht zu beobachten. Die Wirkungsdauer betrug mindestens 2 1/2 Stunden, im Durchschnitt 5 - 7 Stunden. Wie oben ausgeführt ist die Wirkungsdauer eines Bronchodilatators außer von den pharmakologischen Eigenschaften des Medikaments von der Art und Intensität des Bronchialspasmus abhängig. Die in den Zwischenergebnissen zur klinischen Prüfung des Th 1165 (Exposé der Firma BOEHRINGER, Ingelheim, 1965) berichtete Wirkungsdauer einer Inhalation mit 1%iger Lösung von 6 - 9 Stunden gilt vielleicht für Phasen des Asthmas, in denen der spasmusauslösende Faktor schwach ist. Die hier nach 5%iger Lösung in 2 Fällen (Fig.6) beobachtete minimale Wirkungsdauer von 150' bezieht sich

auf Bronchialobstruktionen von großer Intensität; nach 1%iger Lösung dauerte die Wirkung in einem Fall nur 20' an. Bei den Patienten, bei denen nach Verwendung von 5%igem Th 1165 eine Bronchodilatation von 5 - 7 Stunden beobachtet wurde, lag dagegen nur ein mäßiger Bronchialdauerspasmus vor. Das Th 1165 steht mit der gefundenen Wirkungsdauer in der Nähe des meist oral gegebenen Ephedrins, das 7 - 8 Stunden lang wirkt, und von Orciprenalin, von dem ZIDEK (1961) eine Wirkungsdauer von 5 - 7 Stunden, BEUMER (1964) im Schutz gegen Histaminspasmus eine Dauer von 2 Stunden, EDWARDS (1964) eine deutliche Abnahme der Wirkung nach 4 Stunden und HOFFBRAND et al. (1966) eine nach 3 Stunden noch unverminderte Wirkung berichten. Auch darin entspricht das Th 1165 dem Orciprenalin, daß, um die Wirkungsstärke des Isoprenalins zu erreichen, ein Mehrfaches der Dosis des Isoprenalin angewendet werden muß. ZIDEK ermittelte für das Orciprenalin die 6-fache Dosis, HOFFBRAND verwendet die doppelte Menge (2,25 mg Orci-, 1,2 mg Isoprenalin), erreicht damit aber nicht die Wirkungsstärke des Isoprenalins. In der vorliegenden Arbeit mußte Th 1165 in 5%iger Lösung 2 1/2 mal so hoch dosiert werden wie Isoprenalin, um gleiche Wirkungsmaxima zu erzielen. Das spricht dafür, daß Th 1165 etwas stärker ist als Orciprenalin.

Zusammenfassung

An 20 Patienten mit chronischem Bronchialspasmus wurde die Wirkung von Isoprenalin, Phenylephrin, einer Kombination beider und Th 1165, einem neuen Bronchodilatator, auf die Vitalkapazität und den Maximalen Expirationsstrom (Peak Flow) untersucht.

1. Alle diese Substanzen verursachen in geeigneter Dosierung eine deutliche Erhöhung der Vitalkapazität ohne signifikante Unterschiede zwischen den Maxima; jedoch ist der Anstieg des Peak Flow nach Phenylephrin wesentlich geringer als nach den anderen Substanzen.

2. Die maximale Wirkung wird bei allen Substanzen etwa in der gleichen Zeit erreicht, obwohl kleinere, nicht signifikante Unterschiede bestehen.

3. Der Wirkungsabfall beginnt bei der Vitalkapazität für alle Substanzen mit Ausnahme des Th 1165 bei etwa 30', beim Peak Flow mit Ausnahme des Th 1165 bei etwa 20'. Ein Wirkungsabfall des Th 1165 beginnt sich nach 120' eben anzudeuten, ist aber nicht signifikant.

4. Das Wirkungsende liegt bei der Vitalkapazität für Isoprenalin um 100', für Phenylephrin um 50' und für die Mischung beider um 90'. Beim Peak Flow endet die Wirkung des Isoprenalins nach 30', die des Phenylephrins nach 20' und die der Isoprenalin-Phenylephrin-Kombination ebenfalls nach 20'. Das Wirkungsende des Th 1165 liegt sowohl bei der Vitalkapazität als auch beim Peak Flow zwischen 2 1/2 und etwa 7 Stunden.

5. In der im handelsüblichen Kombinationspräparat

von Isoprenalin und Phenylephrin enthaltenen Dosierung ist das Phenylephrin als Bronchodilatator wirkungslos. Eine Beeinflussung der Wirkung des Isoprenalins durch diese Kombination mit Phenylephrin wurde nicht beobachtet.

Literaturverzeichnis

- ALTOUNYAN, R.E.C.: Thorax 19, 406 1964
- BERGER, W.; HADORN, W.; WYSS, F.: Intern. Arch. Allergy Appl. Immun. 2, 214, 1951
- BEUMER, H.M.: Med. thorac. 21/1, 52, 1964
- BICKERMAN, H.A.; ITKIN, S.E.J.: J. chron. Diseases. 8, 629, 1958
- BOEHRINGER, C.H. Sohn: Exposé, Zwischenergebnisse der Klinischen Prüfung, 1965
- BRESNICK, E.; BEAKEY, J.F.; LEVINSON, L.; SEGAL, M.S.: J. Clin. Invest. 28, 1182, 1949
- CANDER, L.; COMROE, J.H.: J. Allergy 26, 210, 1955
- CAPEL, L.H.; FLETCHER, E.C.: Brit. J. Dis. Chest 58/4, 174, 1964
- CHAMBERLAIN, D.A.; MUIR, D.C.F.; KENNEDY, K.P.: Lancet II, 1019, 1962
- CLEMENTS, J.A.; SHARP, J.T.; JOHNSON, R.P.; ELAM, J.O.: J. Clin. Invest. 38, 1262, 1959
- COHEN, A.A.; HALE, F.C.: Am. J. Med. Sci. 249, 97, 1965
- COHEN, B.M.: Curr. Ther. Res. 4, 601, 1962
- COHEN, B.M.: Dis. Chest 48, 5, 1965
- CURRY, J.J.: Clin. Invest. 25, 792, 1946
- CURRY, J.J.; FUCHS, J.E.; LEARD, S.E.: J. Clin. Invest. 29, 439, 1950
- DAUTREBANDE, L.: Arch. intern. pharmacodyn. 76, 109, 1948
- DAUTREBANDE, L.: Microaerosols, physiology, pharmacology, therapeutics. Academic Press, New York-London, 1962
- DAUTREBANDE, L.; LOVEJOY, E.W.; CONSTANTINE, E.H.: Arch. intern. pharmacodyn. 129, 469, 1960

- DAUTREBANDE, L.; PHILIPPOT, E.; STALPORT, J.: Presse med. 50, 769, 1942
- DAUTREBANDE, L.; STALPORT, J.: Presse med. 51, 322, 1943
- DUBOIS, A.B.; BOTELHO, S.Y.; COMROE, J.H.: J. Clin. Invest. 35, 327, 1956
- ECKSTEIN, J.W.; ABBOD, F.M.: Am. Heart J. 63, 119 1962
- EDWARDS, G.: Brit. med. J. 1, 1017, 1964
- EL-SHABOURY, A.H.: Brit. med. J. 2, 1037, 1964
- ENGELHARDT: in C.H. BOEHRINGER Sohn: Exposé zur klinischen Prüfung 1964, Ingelheim/Rh.
- ERSPAMER, V.: Il sistema cellulare enterocromaffino e l'enteramino, Rendicotti scientifici farmitalia 1954, I
- FEINMANN, L.; NEWELL, D.J.: Brit. J. Dis. Chest. 57, 140, 1963
- FLINT, F.J.; KHAN, M.O.: Brit. med. J. 2, 1231, 1962
- FRANKLIN, W.; LOWELL, F.C.: J. Allergy 32/2, 162, 1961
- FREEDMAN, B.J.: Brit. med. J. 2, 1509, 1963
- HADORN, W.; WYSS, F.: Z. Aerosolforschung 1, 434, 1953
- HERSCHFUS, J.A.; RUBITSKY, H.J.; BEAKEY, J.F.; BRESNICK, E.; LEVINSON, L.; SEGAL, M.S.: Intern. Arch. Allergy Appl. Immun. 2, 97, 1951
- HERXHEIMER, H.: J. Physiol. 109, 4 P., 1949
- HERXHEIMER, H.: J. Physiol. 128, 435, 1955
- HERXHEIMER, H.: Therapie des Asthma bronchiale, Schwabe, Basel, 1956
- HERXHEIMER, H.: Acta Allerg. 18/1, 1, 1963
- HERXHEIMER, H.: 1966, im Druck
- HERXHEIMER, H.; STRESEMANN, E.: Arch. exp. Path. Pharmac. 241, 225, 1961

- HERXHEIMER, H.; STRESEMANN, E.: J. Physiol. 158,
38 P, 1961
- HERXHEIMER, H.; STRESEMANN, E.: J. Physiol. 165,
78 P, 1962
- HOFFBRAND, B.I.; HOFFBRAND, M.J.; HILL, I.D.;
HEAF, P.J.D.: Brit. med. J. 1, 1014, 1966
- INNES, D.R.; NICKERSON, M.: in: GOODMAN, L.S.;
GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of
Therapeutics, New York, 1965
- JONES, R.S.; BUSTON, M.H.; WHARTON, M.J.: Arch.Dis.
Childh. 38, 539, 1963
- KALLOS, P.; KALLOS-DEFFNER, L.: Int. Arch. Allergy
15, 343, 1959
- KALLOS, P.; KALLOS-DEFFNER, L.: Int. Arch. Allergy
Appl. Immun. 24, 17, 1964
- KARADY, E.: J. Immunol. 41, 1, 1941
- KENNEDY, M.C.S.; THURSBY-PELHAM, D.C.: Brit. med.
J. 1, 1018, 1964
- KENNEDY, M.C.S.; JACKSON, S.L.O.: Brit. med. J. 2,
1506, 1963
- KONZETT, H.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 197, 27, 1940
- LEGGAT, P.O.; VERITY, C.; NEWELL, D.J.: Brit. med.
J. 2, 88, 1961
- LEINER, G.C.; ABRAMOWITZ, S.; SMALL, M.J.; STENLEY,
V.B.; LOVIS, W.A.: Am. Rev. Resp. Dis. 88,
644, 1963
- LEONARDS, A.K.: Diss., Berlin 1965
- LEUALLEN, E.C.; FOWLER, W.S.: Am. Rev. Tuberc. 72,
783, 1955
- LEVINSON, L.; BEAKEY, J.F.; BRESNICK, E.; SEGAL, M.S.:
Ann. Allergy 4, 440, 1946
- LEWINSOHN, H.C.; CAPEL, L.H.; SMART, J.: Brit. med.
J. 1, 462, 1960
- LOWELL, F.C.; SCHILLER, I.W.: J. Allergy 24, 492,
1953

- MANSMANN, J.: Z. Aerosolforschung 1/2, 118, 1952
- MARCELLE, R.; PETIT, J.M.: Int. Arch. Allergy 23, 167, 1963
- McNEILL, R.S.; NAIRN, J.R.; MILLAR, J.S.; INGRAM, C.G.: Quart. Journ. Med. 137, 55, 1966
- MEAD, J.: J. Appl. Physiol. 15, 736, 1960
- PEDDEN, J.B.; TAINTER, M.L.; CAMEROON, W.M.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 52, 242, 1935
- RITCHIE, B.: Lancet II, 271, 1962
- ROBINSON, W.; WOOLLEY, P.B.; ALTOUNYAN, R.E.C.: Lancet II, 821, 1958
- SARVAN, B.: Med. Klin. 59, 184, 1964
- SEGAL, M.S.; BEAKEY, J.F.; BRESNICK, E.; LEVINSON, L.: J. Allergy 20, 97, 1949
- SHEPHARD, R.J.: Thorax 17, 39, 1962
- SIMONSSON, B.G.: Med. thorac. 21/5, 295, 1964
- SMIDT, U.; MUYERS, K.: Z. Arzneimittelf. 16, 1113, 1966
- SNIDER, G.L.; SHAPIRO, D.A.: Am. J. med. Sci. 250, 367, 1965
- THOMSON, W.B.; HUGH-JONES, P.: Brit. med. J. 1, 1093, 1958
- TIFFENEAU, R.; PINELLI, A.: 10^e Congr. nat. Tuberculose, Strasbourg, 1948
- WRIGHT, B.M.; McKERROW, C.B.: Brit. med. J. 2, 1041, 1959
- ZIDEK, R.: Therapiewoche 11, 545, 1961
- ZOHNNAN, L.; WILLIAMS, M.H., jr.: J. Allergy 29, 72, 1958

Ich danke Herrn Professor Dr. H. Herxheimer für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Durchführung.

Herrn Priv. Doz. Dr. E. Stresemann bin ich für freundliche Beratung verpflichtet. Frau I. Leuchte bin ich für ihre hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung der Messungen dankbar.

Im besonderen aber gilt mein Dank den Patienten, die sich für die zahlreichen langdauernden Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Am 14. 8. 1938 bin ich in Leipzig geboren. Ich beendete die Schulzeit 1957 mit dem Abitur am Städtischen Realgymnasium in Bamberg. Im Wintersemester 1957/58 begann ich an der Universität Erlangen Medizin zu studieren. Dort legte ich im Februar 1960 das Physikum ab. Zum zweiten Klinischen Semester kam ich an die Freie Universität Berlin, an der ich bis zur Beendigung des Studiums durch das Medizinische Staatsexamen im April 1964 blieb. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich die Approbation zum 31.5.1966. Seither arbeite ich als Assistentin an der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin.

